

MIGRATION INHIBITOR FOR LANGERHANS CELL AND ANTIGEN PRESENTATION INHIBITOR

特許公報番号 JP2001084192 (A)
公報発行日 2001-03-13
発明者: KOBAYASHI YASUNOBU; MATSUMOTO MOTONOBU
出願人 SUNSTAR INC
分類:
一国際: A23L1/30; A61K8/11; A61K8/96; A61K8/97; A61K36/18; A61K45/00; A61P37/08; A61P43/00; A23L1/30; A61K8/11; A61K8/96; A61K36/18; A61K45/00; A61P37/00; A61P43/00; (IPC1-7): A61K35/78; A23L1/30; A61K7/00; A61P37/08; A61P43/00
一欧州:
出願番号 JP19990238797 19990825
優先権主張番号: JP19990238797 19990825

要約 JP 2001064192 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an inhibitor capable of inhibiting the migration of Langerhans cells or inhibiting antigen presentation to T-lymphocytes, and thereby especially useful for the prophylaxis or therapy of allergy associated with type IV allergy by making the inhibitor include a matrix metalloproteinase-9 inhibitor. **SOLUTION:** This inhibitor contains a matrix metalloproteinase-9 inhibitor. The inhibitor is preferably at least one kind selected from the extracts of mugwort, chamomile, red clover, wild pansy, balsam, perilla, aloe, licorice and the like, and the extract can be obtained, for example, by using the whole or part of a raw or dried plant as a raw material, and extracting the raw material by using water, a water-soluble organic solvent such as methanol, etc., according to a conventional method.

esp@cenet データベースから供給されたデータ — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-64192

(P2001-64192A)

(43) 公開日 平成13年3月13日 (2001.3.13)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
A 6 1 K 35/78		A 6 1 K 35/78	C 4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	Z 4 C 0 8 3
A 6 1 K 7/00		A 6 1 K 7/00	K 4 C 0 8 4
45/00		45/00	4 C 0 8 8
A 6 1 P 37/08		A 6 1 P 37/08	
審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 12 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平11-238797

(22) 出願日 平成11年8月25日 (1999.8.25)

(71) 出願人 000106324

サンスター株式会社

大阪府高槻市朝日町3番1号

(72) 発明者 小林 泰信

大阪府高槻市奈佐原元町33-20-105

(72) 発明者 松本 元伸

大阪府高槻市上土室1-10-6-303

(74) 代理人 100065215

弁理士 三枝 英二 (外8名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ランゲルハンス細胞の遊走抑制剤及び抗原提示抑制剤

(57) 【要約】

【課題】マトリックスプロテイナーゼ-9 阻害剤の新たな用途を提供する。

【解決手段】マトリックスメタロプロテイナーゼ-9 阻害剤を含有するランゲルハンス細胞の遊走抑制剤又は抗原提示抑制剤；該遊走抑制剤を有効成分とするアレルギー予防医薬組成物、化粧品組成物及び食品；該抗原提示抑制剤を有効成分とするアレルギー予防又は治療医薬組成物、化粧品組成物及び食品。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 マトリックスメタロプロテイナーゼ-9阻害剤を含有するランゲルハンス細胞の遊走抑制剤。

【請求項2】 マトリックスメタロプロテイナーゼ-9阻害剤が、ヨモギ、カミツレ、レッドクローバー、ワイルドパンジー、ハウセンカ、シソ、アロエ、カンゾウ、クチナシ、クマザサ、クララ、クワ、シラカバ、スギナ、セイヨウノコギリソウ、カワラヨモギ、ニンジン、ハマメリス、バラ、ヘチマ、ミント、モモ、レイシ、スギ、ローズマリー、アンズ、エチナシ、ゴボウ、ヒバマタ、サルビア、ホップ、カキ、トウキンセンカ、レンゲ、ユーカリ、メリッサ、ヤグルマキク、タイム、ウコン、ルイボス、オウゴン、シャクヤク、ショウキョウ、トウキ、ホウキギ、ボタン、ハコベ及びマリーゴールドの抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種であることを特徴とする請求項1に記載の遊走抑制剤。

【請求項3】 請求項1又は2に記載の遊走抑制剤を有効成分とするアレルギー予防医薬組成物。

【請求項4】 請求項1又は2に記載の遊走抑制剤を有効成分とするアレルギー予防化粧品組成物。

【請求項5】 請求項1又は2に記載の遊走抑制剤を有効成分とするアレルギー予防食品。

【請求項6】 マトリックスメタロプロテイナーゼ-9阻害剤を含有するランゲルハンス細胞の抗原提示抑制剤。

【請求項7】 マトリックスメタロプロテイナーゼ-9阻害剤が、ヨモギ、カミツレ、レッドクローバー、ワイルドパンジー、ハウセンカ、シソ、アロエ、カンゾウ、クチナシ、クマザサ、クララ、クワ、シラカバ、スギナ、セイヨウノコギリソウ、カワラヨモギ、ニンジン、ハマメリス、バラ、ヘチマ、ミント、モモ、レイシ、スギ、ローズマリー、アンズ、エチナシ、ゴボウ、ヒバマタ、サルビア、ホップ、カキ、トウキンセンカ、レンゲ、ユーカリ、メリッサ、ヤグルマキク、タイム、ウコン、ルイボス、オウゴン、シャクヤク、ショウキョウ、トウキ、ホウキギ、ボタン、ハコベ及びマリーゴールドの抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種であることを特徴とする請求項6に記載の抗原提示抑制剤。

【請求項8】 請求項6又は7に記載の抗原提示抑制剤を有効成分とするアレルギー予防又は治療医薬組成物。

【請求項9】 請求項6又は7に記載の抗原提示抑制剤を有効成分とする肌荒れ改善作用を有する化粧品組成物。

【請求項10】 請求項6又は7に記載の抗原提示抑制剤を有効成分とするアレルギー予防食品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、ランゲルハンス細胞の遊走抑制剤及び抗原提示抑制剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 近年、マトリックスメタロプロテイナー

ゼ(MMP;例えば、コラゲナーゼ、ゼラチナーゼ)

が、血管の新生、癌の転移や浸潤に深く関与する事が知られるようになり、その阻害剤は、癌細胞転移の抑制や癌組織の血管新生を阻害する優れた抗癌剤として応用されつつある。またリュウマチ、歯周病等の組織破壊を伴う疾患においても種々のMMPが関与する事も知られており、マトリックスメタロプロテイナーゼの阻害剤は、これら疾患の治療への応用も期待されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、マトリックスプロテイナーゼ-9阻害剤の新たな用途を提供する事を目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者は、まず、皮膚や粘膜組織に存在する抗原提示細胞であるランゲルハンス細胞が、アレルギー性接触皮膚炎やアトピー性皮膚炎をはじめとする皮膚アレルギー性疾患の発生にいかなるメカニズムで関与しているかを検討した。

【0005】 ランゲルハンス細胞は、骨髄の幹細胞から分化し、その前駆細胞が血液の流れによって全身の皮膚や粘膜組織に到達した後に、皮膚や粘膜組織の表皮部分に定着する。そして、抗原物質、例えばニッケルのような金属、ある種の低分子化合物(いわゆる“ハプテン”)、ダニ抗原のようなタンパク質、ペプチド等が、皮膚あるいは粘膜を介して侵入してきた場合には、ランゲルハンス細胞はこれらの抗原を捕捉し、その後所属リンパ節まで遊走し、リンパ節内でTリンパ球にその抗原を提示する。その結果、Tリンパ球はランゲルハンス細胞によって局所より運ばれてきた抗原を認識し、またその抗原を記憶するとともに、モノクローナルに増殖し、やがて血液やリンパの流れによって全身にいきわたる(感作の成立)。この感作のメカニズムは、I型及びIV型のアレルギーに共通したものである。

【0006】 アレルギー反応が惹起するメカニズムはそれぞれのアレルギーのタイプによって異なるが、IV型のアレルギーの場合、感作後、再度抗原が侵入した際に、再びランゲルハンス細胞が抗原を捕捉し、循環するTリンパ球(その抗原に特異的な抗原情報を記憶しているTリンパ球)に再度その抗原情報を提示する(アレルギー反応の惹起)。その結果、Tリンパ球は活性化され、種々の炎症のメディエーターを放出したり、マクロファージをはじめとする他の炎症細胞の局所への浸潤をもたらす、結果として多くの炎症メディエーターや細胞が関与する炎症が惹起され、アレルギー性接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎等の皮膚アレルギー性疾患の発症となる。

【0007】 上記したように、ランゲルハンス細胞はアレルギー性の炎症の発生の以下の2つの段階でTリンパ球と接触して抗原情報をTリンパ球に提示する。

(1) 侵入した抗原を捕捉してリンパ節に運び、その抗原に特異的なTリンパ球を刺激する(=感作の成立、I型

及びIV型アレルギーの場合)；

(2) 2回目以降の抗原の侵入に際しては、循環するTリンパ球にその抗原を提示する事で再度Tリンパ球を刺激する(=アレルギー反応の惹起、IV型アレルギーの場合のみ)。

【0008】その際、きわめて重要な事は、Tリンパ球そのものは、たとえそのTリンパ球が記憶している抗原に出会ったとしても(接触したとしても)、抗原単独で存在する場合はその抗原を認識する事ができず、ランゲルハンス細胞のような抗原提示細胞を介した場合にのみ 10 抗原を認識できるという事である。

【0009】具体的には、ランゲルハンス細胞のような抗原提示細胞は、細胞表面にHLA-DR等のクラスII組織適合性抗原を発現しており、同細胞は、捕捉した抗原を直接、(あるいは蛋白質等の高分子は細胞内で消化した後に)このクラスII組織適合性抗原上に結合させ、細胞表面に抗原を露出させる。そしてTリンパ球は、同じくその細胞表面に発現するT細胞レセプターを抗原提示細胞の細胞表面上の組織適合性抗原に結合させ、その結果、組織適合性抗原上に提示されている(露出している)抗 20 原情報を認識する。

【0010】抗原提示細胞であるランゲルハンス細胞は、通常でもクラスII組織適合性抗原をその細胞表面上に発現しており、また長い突起を伸ばした樹状形をしている。興味深い事に、ランゲルハンス細胞が抗原と接触すると、細胞表面の組織適合性抗原の発現量を顕著に増大させるとともに、樹状突起をより長く伸ばす。即ち、より多くのTリンパ球とより広い範囲で接触して、より効率的に抗原情報をTリンパ球に伝達(抗原提示)できるように自身を変化させる。

【0011】本発明者は、ランゲルハンス細胞の機能を研究する過程で、該細胞がMMP-9を産生する事を見出した。そして、驚くべき事に、MMP-9がランゲルハンス細胞の種々の機能、とくに抗原提示細胞としての本質的な機能に深く関与している事が明らかとなった。

【0012】第一に、マウスにアレルギーを引き起こす物質を塗布する前(感作前)に、MMP-9の活性を阻害する物質でマウスを処理しておく、と、ランゲルハンス細胞がリンパ節に遊走するのを阻害できる事を見出し 40 た。

【0013】即ち、前述のように、皮膚あるいは粘膜を介して侵入した抗原をランゲルハンス細胞が捕捉して所属リンパ節に運び、その抗原に特異的なTリンパ球を刺激する事がアレルギーの発生に不可欠な第一段階であるが、MMP-9の活性を阻害する物質はランゲルハンス細胞がリンパ節に移動(遊走)する事を阻害しており、ランゲルハンス細胞とTリンパ球との接触の機会を減少させ、結果としてアレルギーの成立(感作の成立)を阻害することを見出した。

【0014】第二に、すでに感作されたマウスに、再度アレルギーを引き起こす物質を塗布する前にMMP-9の活性を阻害する物質でマウスを処理しておく、と、ランゲルハンス細胞が抗原と接触した際に通常起こる現象(細胞表面の組織適合性抗原の発現量を増大させる現象、及び樹状突起をより長く伸ばす現象のいずれも)が、極めて顕著に抑制される事を見いだした。

【0015】即ち、アレルギー反応の惹起時にランゲルハンス細胞と局所に浸潤したTリンパ球が再度接触し、その結果Tリンパ球が活性化される事がIV型アレルギーにおける炎症の引きがねとなるが、本発明者はMMP-9の阻害剤は、Tリンパ球との直接的な接点となるランゲルハンス細胞表面にある組織適合性抗原の発現量の増加を顕著に抑制し、またランゲルハンス細胞の樹状突起の伸長を抑制する事で、結果としてTリンパ球とランゲルハンス細胞との接触の頻度(抗原の提示又は受け渡しの頻度)を減少させ、アレルギーの発症を阻害する事を見出した。

【0016】本発明者は、MMP-9阻害剤がランゲルハンス細胞の遊走を阻害し、それによりアレルギーの発生を予防すること、さらにはMMP-9阻害剤がTリンパ球への抗原提示を抑制し、それによりTリンパ球の関与するアレルギー、特にIV型アレルギーの関与するアレルギーの予防又は治療に有用であることを見出し本発明を完成した。

【0017】即ち、本発明は下記の各項に示す発明を提供するものである。

【0018】項1 マトリックスメタロプロテイナーゼ-9阻害剤を含有するランゲルハンス細胞の遊走抑制 30 剤。

【0019】項2 マトリックスメタロプロテイナーゼ-9阻害剤が、ヨモギ、カミツレ、レッドクローバー、ワイルドパンジー、ホウセンカ、シソ、アロエ、カンゾウ、クチナシ、クマザサ、クララ、クワ、シラカバ、スギナ、セイヨウノコギリソウ、カワラヨモギ、ニンジン、ハマメリス、バラ、ヘチマ、ミント、モモ、レイシ、スギ、ローズマリー、アンズ、エチナシ、ゴボウ、ヒバマタ、サルビア、ホップ、カキ、トウキンセンカ、レンゲ、ユーカリ、メリッサ、ヤグルマキク、タイム、ウコン、ルイボス、オウゴン、シャクヤク、ショウキョウ、トウキ、ホウキギ、ボタン、ハコベ及びマリーゴールドの抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種であることを特徴とする項1に記載の遊走抑制剤。

【0020】項3 項1又は2に記載の遊走抑制剤を有効成分とするアレルギー予防医薬組成物。

【0021】項4 項1又は2に記載の遊走抑制剤を有効成分とするアレルギー予防化粧品組成物。

【0022】項5 項1又は2に記載の遊走抑制剤を有効成分とするアレルギー予防食品。

50 【0023】項6 マトリックスメタロプロテイナーゼ

ー9阻害剤を含有するランゲルハンス細胞の抗原提示抑制剤。

【0024】項7 マトリックスメタロプロテイナーゼー9阻害剤が、ヨモギ、カミツレ、レッドクローバー、ワイルドパンジー、ハウセンカ、シソ、アロエ、カンゾウ、クチナシ、クマザサ、クララ、クワ、シラカバ、スギナ、セイヨウノコギリソウ、カワラヨモギ、ニンジン、ハマメリス、バラ、ヘチマ、ミント、モモ、レイシ、スギ、ローズマリー、アンズ、エチナシ、ゴボウ、ヒバマタ、サルビア、ホップ、カキ、トウキンセンカ、レンゲ、ユーカリ、メリッサ、ヤグルマキク、タイム、ウコン、ルイボス、オウゴン、シャクヤク、ショウキョウ、トウキ、ホウキギ、ボタン、ハコベ及びマリーゴールドの抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種であることを特徴とする項6に記載の抗原提示抑制剤。

【0025】項8 項6又は7に記載の抗原提示抑制剤を有効成分とするアレルギー予防又は治療医薬組成物。

【0026】項9 項6又は7に記載の抗原提示抑制剤を有効成分とする肌荒れ改善作用を有する化粧品組成物。

【0027】項10 項6又は7に記載の抗原提示抑制剤を有効成分とするアレルギー予防食品。

【0028】

【発明の実施の形態】マトリックスメタロプロテイナーゼー9（以下、「MMP-9」とする場合がある。）は、細胞外マトリックス分解酵素であるマトリックスメタロプロテイナーゼの1種で、別名ゼラチナーゼBとも呼ばれ、ゼラチン、III型、IV型又はV型コラーゲン、エラスチン等を基質とする酵素である。

【0029】マトリックスメタロプロテイナーゼー9の阻害剤（以下、「MMP-9阻害剤」とする場合がある）は、マトリックスメタロプロテイナーゼー9の活性を阻害する作用、及び／又はマトリックスメタロプロテイナーゼー9の産生を抑制する作用を有しているものであり、本発明においてはこのような作用を有している事が従来より知られている化合物や抽出物を用いることができる。本発明におけるMMP-9阻害剤としては、MMP-9の活性を阻害する作用及び／又は産生を抑制する作用を有していればよく、MMP-9以外のマトリックスメタロプロテイナーゼ（例えば、マトリックスメタロプロテイナーゼー1、-2、-3等）の阻害作用を併有していてもよい。

【0030】本発明で用いるMMP-9阻害剤としては、例えば、バチマスタットのようなMMP-9阻害作用を有する合成ペプチド；テトラサイクリン、ミノサイクリン、ドキシサイクリンのようなMMP-9阻害作用を有する抗生物質；カルフォスチン-Cのようなプロテインカイネース-Cの阻害剤；インターフェロン γ のようなサイトカイン；EDTA、1,10-フェナンスロリン及びその誘導体のようなキレート剤；その他、 α_2 ミクログ

ロブリン、ウルソール酸、アセチルシステイン等が挙げられる。

【0031】さらに、MMP-9阻害剤としては、ヨモギ、カミツレ、レッドクローバー、ワイルドパンジー、ハウセンカ、シソ、アロエ、カンゾウ、クチナシ、クマザサ、クララ、クワ、シラカバ、スギナ、セイヨウノコギリソウ、カワラヨモギ、ニンジン、ハマメリス、バラ、ヘチマ、ミント、モモ、レイシ、スギ、ローズマリー、アンズ、エチナシ、ゴボウ、ヒバマタ、サルビア、ホップ、カキ、トウキンセンカ、レンゲ、ユーカリ、メリッサ、ヤグルマキク、タイム、ウコン、ルイボス、オウゴン、シャクヤク、ショウキョウ、トウキ、ホウキギ、ボタン、ハコベ、マリーゴールド等の抽出物が例示される。

【0032】本発明で用いるMMP-9阻害剤としては、これら抽出物の中でも、ヨモギ、レッドクローバー、ワイルドパンジー、カンゾウ、スギナ、セイヨウノコギリソウ、カワラヨモギ、レイシ、スギ、ローズマリー、ゴボウ、ハコベ及びマリーゴールドの抽出物が好ましく；ヨモギ、レッドクローバー、ワイルドパンジー、カンゾウ、スギナ、カワラヨモギ、スギ、ハコベ及びマリーゴールドの抽出物がより好ましく；ヨモギ、ワイルドパンジー、カワラヨモギ及びマリーゴールドの抽出物がさらに好ましく；ヨモギ及びワイルドパンジーの抽出物が最も好ましい。

【0033】上記の植物抽出物は、例えば、植物の全体又は一部（例えば、花、果実、葉、枝、根等）の生又は乾燥物を原料として、適当な抽出溶媒を用いて常法に従って抽出して得る事ができる。原料としては、植物の乾燥物を破碎又は粉碎したものを用いるのが好ましい。抽出溶媒としては、例えば水若しくは水溶性有機溶媒、又はこれらの混合溶媒を用いる事ができる。水性有機溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノールのような低級アルコールが挙げられる。水性有機溶媒を用いると、抽出液の腐敗防止や抽出の効率の点から好ましい。抽出溶媒として水と有機溶媒の混合溶媒を用いる場合の割合は、原料の種類等に応じて適宜設定する事ができるが、例えば有機溶媒が50% (v/v) 以下、好ましくは30% (v/v) 以下とする事ができる。抽出は、上記したような抽出溶媒を、例えば原料の1~100容量倍程度、好ましくは2~5容量倍程度用いて、必要に応じて加温し、2~3回繰り返して抽出する事ができる。これら抽出物は、抽出液そのものとして用いてもよく、濃縮液や乾燥粉末として用いる事もできる。これら抽出物は、必要に応じて脱色や脱臭等の目的のために活性炭等を用いた処理を行って用いてもよい。これら植物抽出物は、市販品として容易に入手可能である。

【0034】MMP-9阻害剤は、単独で、又は2種以上組み合わせて用いる事ができる。また、MMP-9阻害剤は、マトリックスメタロプロテイナーゼー9以外の

マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤（例えば、MMP-1阻害剤、MMP-2阻害剤、MMP-3阻害剤等）と組み合わせ用いてもよい。

【0035】MMP-9阻害剤は、医薬として、又は食品として摂取する事ができ、或いは、化粧品として使用する事ができる。

【0036】(1) 医薬組成物

MMP-9阻害剤は、適当な製剤学的に許容される担体とともに用いて、一般的な医薬製剤の形態として用いる事ができる。上記医薬製剤の形態としては、各種の形態が治療や予防の目的に応じて選択でき、例えば、エキス剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、トローチ剤等の固形製剤；内服散在、パウダー等の粉体製剤；液剤、乳剤、注射剤（液剤や懸濁剤）、シロップ剤、エアゾール剤、点眼剤、浸剤、煎剤等の液状製剤；軟膏剤、硬膏剤、ローション剤、パップ剤等のような外用剤等が挙げられる。これらの投与方法は特に制限がなく各種形態に応じた方法により行なう事ができる。例えば、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、液剤等は経口投与する事ができ、注射剤は静脈内に投与する事ができる。外用剤は皮膚に塗布する事ができ、パウダー等の粉体状の製剤は、ゴム手袋等の内面に予め塗布しておき、これを着用する事により使用する事もできる。

【0037】上記製剤には、必要に応じ、通常医薬に使用される添加剤（例えば、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、吸収促進剤、吸着剤、潤沢剤、充填剤等）を配合する事ができる。外用剤として使用する場合は、紫外線吸収剤、紫外線散乱剤等の成分も配合する事ができる。さらに、MMP-9阻害剤以外の薬物、例えば公知の抗アレルギー剤や抗炎症剤を配合してもよい。

【0038】上記製剤中のMMP-9阻害剤の含有量は、MMP-9阻害剤の種類、製剤の形態等に応じて適宜設定する事ができ、例えば、0.001~99.99重量%程度とする事ができる。或いは、MMP-9阻害剤として抽出物を用いる場合は、抽出物のみからなる医薬であってもよい。上記製剤の投与量については、MMP-9阻害剤の種類、製剤形態、患者の症状、年齢、性別その他の条件等に応じて適宜選択される。例えば、MMP-9阻害剤が抽出物の場合、MMP-9阻害剤の量が、抽出物の乾燥重量として、成人1日当たり0.0001~300mg程度、好ましくは0.001~100mg程度となるような投与量とするのがよく、1日に1回又は2~4回に分けて投与する事ができる。MMP-9阻害剤が抽出物以外の場合の投与量は、その阻害能に応じて、上記投与量を参照して適宜設定することができる。

【0039】上記製剤は、MMP-9阻害剤を含有しているため、ランゲルハンス細胞の遊走抑制剤として用いることができる。かかる細胞遊走抑制剤を有効成分とすれば、ランゲルハンス細胞の遊走を阻害することで、ア

レルギーの発生を抑制し、それにより、例えばアレルギー性接触皮膚炎やアトピー性皮膚炎等のIV型アレルギー性疾患、或いは花粉症、蕁麻疹等のI型アレルギー性疾患等のアレルギーの予防のために用いることができる。従って、本発明には、MMP-9阻害剤を含有するランゲルハンス細胞の遊走抑制剤を有効成分とする、アレルギー予防医薬組成物が含まれる。該医薬組成物は、上記のように製剤化されたランゲルハンス細胞の遊走抑制剤そのものであってもよいし、投与の目的に応じて該遊走抑制剤にさらに他の成分を配合したものであってもよい。

【0040】また、上記製剤は、MMP-9阻害剤を含有しているため、ランゲルハンス細胞の抗原提示抑制剤として用いることもできる。かかる抗原提示抑制剤を有効成分とすれば、ランゲルハンス細胞のTリンパ球への抗原提示を抑制する作用を発揮することにより、アレルギー性疾患、例えばアレルギー性接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎等のIV型アレルギー性疾患の予防又は治療のために用いることができ、かかるアレルギー性疾患を発症した被験者の症状を緩和又は解消したり、症状の悪化を防いだりすることができる。或いはアレルギー性疾患を発症していない被験者が発症することを予防することができる。従って、本発明には、MMP-9阻害剤を含有するランゲルハンス細胞の抗原提示抑制剤を有効成分とする、アレルギー予防又は治療医薬組成物が含まれる。該医薬組成物は、上記のように製剤化されたランゲルハンス細胞の抗原提示抑制剤そのものであってもよいし、投与の目的に応じて抗原提示抑制剤にさらに他の成分を配合したものであってもよい。

【0041】(2) 化粧品組成物

MMP-9阻害剤は、慣用されている化粧品の形態に調製して用いることができる。化粧品の形態としては、各種の形態が目的に応じて選択でき、具体的には、石鹸、洗顔料、化粧水、乳液、ファンデーション、口紅、リップクリーム、クレンジングクリーム、マッサージクリーム、パック、ハンドクリーム、ハンドパウダー、ボディシャンプー、ボディローション、ボディクリーム、浴用化粧品等が挙げられる。上記化粧品は、各形態に応じた常法に従って調製する事ができる。本発明化粧品組成物は、各形態における通常の使用法により肌に適用して使用する事ができる。また、ハンドパウダー等の粉体状の化粧品は、ゴム手袋等の内面に予め塗布しておき、これを着用する事により使用する事もできる。

【0042】本発明化粧品組成物には、必要に応じて本発明の効果を損なわない範囲で化粧品に通常用いられる成分、例えば保湿剤、香料、紫外線吸収剤、紫外線散乱剤等の成分も配合する事ができる。

【0043】本発明化粧品組成物中のMMP-9阻害剤の含有量は、MMP-9阻害剤の種類、化粧品の形態等に応じて適宜設定する事ができ、例えば、0.001~

99.999重量%程度とする事ができる。上記化粧品は、MMP-9阻害剤の種類、化粧品の形態、肌荒れの程度等に応じて、適量を、1日1回、又は2~4回に分けて肌に適用する事ができる。

【0044】上記のように化粧品に調製された組成物は、MMP-9阻害剤を含有しているため、ランゲルハンス細胞の遊走抑制剤として用いることができる。即ち、かかる細胞遊走抑制剤を有効成分とすれば、ランゲルハンス細胞の遊走を阻害することでアレルギーの発生を抑制することにより、例えばアレルギー性接触皮膚炎やアトピー性皮膚炎等のIV型アレルギー性疾患、或いは蕁麻疹等のI型アレルギー性疾患等のアレルギー性疾患を予防するために好ましく用いることができる。また、肌荒れ、特にこれらアレルギー性疾患に起因する肌荒れを予防するためにも用いることができる。従って、本発明には、MMP-9阻害剤を含有するランゲルハンス細胞の遊走抑制剤を有効成分とするアレルギー予防化粧品組成物が含まれる。該化粧品組成物は、上記のように化粧品として調製された遊走抑制剤そのものであってもよいし、該遊走抑制剤にさらに他の成分を配合したものであってもよい。

【0045】また、上記のように化粧品に調製された組成物は、MMP-9阻害剤を含有しているため、ランゲルハンス細胞の抗原提示抑制剤として用いることができる。即ち、かかる抗原提示抑制剤を有効成分とすれば、ランゲルハンス細胞のTリンパ球への抗原提示を抑制する作用を発揮することにより、アレルギー、特にIV型アレルギーの関与するアレルギー性疾患（アレルギー性接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎等）を予防するために好ましく用いることができ、肌荒れ、特にこれらアレルギーによる肌荒れを改善するためにも用いることができる。従って、本発明には、MMP-9阻害剤を含有するランゲルハンス細胞の抗原提示抑制剤を有効成分とする肌荒れ改善作用を有する化粧品組成物が含まれる。該化粧品組成物は、上記のように化粧品として調製された抗原提示抑制剤そのものであってもよいし、該抗原提示抑制剤にさらに他の成分を配合したものであってもよい。

【0046】(3) 食品

MMP-9阻害剤は、慣用されている食品の形態に調製して用いることができる。食品の形態としては、例えば、ジュース、清涼飲料水、ティー等の液体飲料；粉末ジュース、粉末スープ等の粉末飲料；チョコレート、キャンデー、チューインガム、アイスクリーム、ゼリー、クッキー、ビスケット、コーンフレーク、タブレット、チュアブルタブレット、グミ、ウエハース、煎餅等の固形又は半固形状の食品等が挙げられる。

【0047】上記食品には、本発明の効果を損なわない範囲で、通常食品に含有される添加剤（例えば、甘味剤、着色剤、抗酸化剤、ビタミン類、香料等）を配合して、各形態に応じた常法に従って調製する事ができる。

【0048】MMP-9阻害剤の含有量は、MMP-9阻害剤の種類、食品の形態等に応じて適宜設定する事ができ、例えば、0.001~99.999重量%程度とする事ができる。或いは、MMP-9阻害剤として抽出物を用いる場合は、抽出物のみから構成される食品であってもよい。摂取量については、MMP-9阻害剤の種類、食品の形態、摂取者の年齢、性別等の条件に応じて適宜選択される。例えば、MMP-9阻害剤が抽出物の場合、MMP-9阻害剤の量が、抽出物の乾燥重量として、成人1日当たり0.001~300mg程度、好ましくは0.001~100mg程度となるような摂取量とするのがよく、1日に1回又は2~4回に分けて摂取する事ができる。MMP-9阻害剤が抽出物以外の場合の摂取量は、その阻害能に応じて、上記摂取量を参照して適宜設定することができる。

【0049】上記食品は、MMP-9阻害剤を含有しているため、ランゲルハンス細胞の遊走抑制剤として用いることができる。即ち、かかる細胞遊走抑制剤を有効成分とすれば、ランゲルハンス細胞の遊走を阻害することにより、アレルギーの発生を抑制することにより、例えば、アレルギー性接触皮膚炎やアトピー性皮膚炎等のIV型アレルギー性疾患、或いは、花粉症、蕁麻疹等のI型アレルギー性疾患の予防のために用いることができ、かかるアレルギー性疾患を発症した被験者の症状のさらなる進行を抑制できるだけでなく、発症していない被験者が上記したようなアレルギー症状を発症することを防止できる。従って、本発明には、MMP-9阻害剤を含有するランゲルハンス細胞の遊走抑制剤を有効成分とするアレルギー予防食品が含まれる。該食品は、上記のように食品として調製された遊走抑制剤そのものであってもよいし、摂取の目的に応じて該遊走抑制剤にさらに他の成分を配合したものであってもよい。

【0050】また、上記食品は、MMP-9阻害剤を含有しているため、ランゲルハンス細胞の抗原提示抑制剤として用いることができる。即ち、かかる抗原提示抑制剤を有効成分とすれば、ランゲルハンス細胞のTリンパ球への抗原提示を抑制する作用を発揮することにより、アレルギー性疾患、例えばアレルギー性接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎等のIV型アレルギー性疾患の予防のために用いることができ、かかるアレルギー性疾患を発症した被験者の症状のさらなる進行を抑制できるだけでなく、発症していない被験者が上記したようなアレルギー症状を発症することを防止できる。従って、本発明には、MMP-9阻害剤を含有するランゲルハンス細胞の抗原提示抑制剤を有効成分とするアレルギー予防食品が含まれる。該食品は、上記のように食品として調製された抗原提示抑制剤そのものであってもよいし、摂取の目的に応じて抗原提示抑制剤にさらに他の成分を配合したものであってもよい。

【0051】本発明のランゲルハンス細胞の遊走抑制剤

若しくは抗原提示抑制剤、又はアレルギー予防食品は、これら効果を有する健康食品、特定保健用食品、栄養補助食品、病者用食品等の機能性食品として用いる事ができる。

【0052】

【実施例】以下に、実施例、製造例、薬理試験例及び処方例を示して、本発明をより詳細に説明する。なお、特に記載されない限り、「%」は「重量%」を示す。

【0053】実施例1 MMP-9阻害剤によるランゲルハンス細胞のリンパ節への遊走抑制

Balb/cマウスの皮内に、MMP-9活性を阻害する抗MMP-9抗体(10 μ g)、又はMMP-9阻害活性を*

10 【0055】

【表1】

表 1

	感作前	感作物質(ローダミンB) 塗布18時間後		
		無処置	抗MMP-9 抗体	コントロール抗体
表皮1mm ² 当たりのランゲル ハンス細胞の数	1247 \pm 94	926 \pm 104	1170 \pm 86	910 \pm 62
リンパ節1個 当たりのランゲル ハンス細胞の数	2640 \pm 388	7557 \pm 927*	3156 \pm 660*	7449 \pm 2091*

*: 感作前に存在した細胞数と、皮膚から遊走してきた細胞数の合計を示す。

【0056】表皮のランゲルハンス細胞は、感作前に1mm²当たり1247個であったものが、無処置の場合、ローダミンB塗布18時間後に926個となり、26%が減少した。一方、ローダミンB塗布前に抗MMP-9抗体を注射しておいた場合は、表皮のランゲルハンス細胞数は1170個であり、約6%しか減少していなかった。従って、抗MMP-9抗体(MMP-9阻害剤)を投与することにより表皮のランゲルハンス細胞数の減少、即ちランゲルハンス細胞の遊走が抑制される事が明らかとなった。一方、感作前にコントロール抗体を注射した場合、細胞数は910個であり、無処置の場合と同程度の細胞数の減少(細胞の遊走)が認められた。

【0057】同様に、リンパ節中のランゲルハンス細胞の数は、感作前はリンパ節1個当たり2640個であったが、無処置の場合、ローダミンB塗布により7557個に増加した。感作前に抗MMP-9抗体で処理した場合は、感作後のランゲルハンス細胞の数は3156個であり、細胞の増加数はわずかであった。一方、感作前にコントロール抗体を注射した場合、感作後のランゲルハンス細胞は無処置の場合と同程度に増加した。

【0058】以上より、MMP-9阻害剤により、ランゲルハンス細胞の遊走が抑制される事が明らかとなった。

【0059】実施例2 MMP-9阻害剤によるランゲルハンス細胞の抗原提示抑制

Balb/cマウスの腹部皮膚に、接触感作性物質である0. 50

*持たないコントロール抗体(10 μ g)をそれぞれ注射した。30分後に、感作性物質であるローダミンB(2%)25 μ lをマウスの耳介に塗布し、ランゲルハンス細胞の皮膚からリンパ節への遊走を惹起した。

【0054】ローダミンB塗布前(感作前)及びローダミンB塗布18時間後の表皮1mm²当たりのランゲルハンス細胞の数及びリンパ節1個当たりのランゲルハンス細胞の数を、顕微鏡下で計測した。結果を表1に示す。表中の値は、平均 \pm 標準偏差で示した。

5%オキサゾン0.1mlを塗布してマウスを感作した。その5日後に、MMP-9活性を阻害する抗MMP-9抗体(10 μ g)、又はMMP-9阻害活性を持たないコントロール抗体(10 μ g)を耳介に注射し、30分後、耳介に0.25%のオキサゾン25 μ lを塗布してアレルギー性接触皮膚炎を惹起した。惹起の24時間後に、表皮内のランゲルハンス細胞の形態を観察し、コントロール抗体を投与した群と抗MMP-9抗体を投与した群との間での差異を比較検討した。その結果、コントロール抗体を投与した群では、ランゲルハンス細胞の活性化、即ち樹状突起の顕著な伸展と、クラスII組織適合性抗原の発現の亢進が認められたが、MMP-9活性を阻害する抗MMP-9抗体を投与した群では、このようなランゲルハンス細胞の活性化は認められなかった。従って、MMP-9阻害剤により、ランゲルハンス細胞の活性化が抑制されることが明らかとなった。

【0060】また、惹起24時間後の耳介の厚みを計測した結果、コントロール抗体を投与した群の耳介の厚みは0.3370 \pm 0.038mmであり、惹起前の厚みと比べ、顕著な腫脹が認められた。これに対し、MMP-9抗体を投与した群の耳介の厚みは0.250 \pm 0.006mmであり、惹起前とほとんど変化がなく、腫脹は認められなかった。従って、MMP-9阻害剤がランゲルハンス細胞の活性化を抑制し、その結果として抗原提示能が抑制され、そしてアレルギー性接触皮膚炎が予

防されることが確認された。

【0061】製造例1

ヨモギ(*Artemisia vulgaris* L.)乾燥物1kgに約3リットルの水を加え、2時間加熱還流することにより抽出を行った。その後同量の水を用いて同様に2時間加熱還流にて抽出を行った後に、抽出液を濾過して合わせ、減圧下、溶媒を留去して約1リットルまで濃縮し、デシケーター中で減圧下で一夜乾燥して褐色粉末状物質19gを得た。

【0062】製造例2

レッドクローバー花卉の乾燥物400gを30%(V/V)エタノール水溶液5リットルに浸漬した後、2時間加熱還流することにより抽出を行った。その後同量のエタノール/水混合液を用いて同様に2時間加熱還流にて抽出を行った後に、抽出液を濾過して合わせ、その後減圧下で溶媒留去により乾固して褐色粉末状物質17gを得た。

【0063】薬理試験例 <抗MMP-9活性の測定>

4時間前に1%のピクリクロライド-アセトン溶液を塗布したBalb/cマウス又は無処置のBalb/cマウス又は皮膚を、0.25%のトリプシンで37℃、90分処理し、得られた表皮細胞(ランゲルハンス細胞を2-4%含有)をそれぞれ10%の牛胎児血清を含むRPMI-1640培地に懸濁し、96穴の培養プレートに 1×10^5 個になるように分注した。下記表2に示す各被験物質(いずれも水抽出物)を、ピクリクロライド処理マウスから調製した表皮細胞浮遊液の培地中に所定の濃度になるとように加え、24時間培養した。培養終了後、培養上澄み中のマトリックスメタロプロテイナーゼ-9(MMP-9)の活性をゼラチン・エンザイモグラフィーにて確認し、その活性をデンストメーターを用いて定量化した。

【0064】無処置マウスから得られた表皮細胞の培養上澄み中(被験物質無添加)のMMP-9活性を(A)；ピクリクロライド処理マウスから調製し、かつ被験物質無添加の表皮細胞の培養上澄み中のMMP-9活性を(B)；およびピクリクロライド処理マウスから調製し、かつ被験物質を添加して培養した表皮細胞の培養上澄み中のMMP-9活性を(C)とし、下記の計算式にて阻害率を算定した。

【0065】

【数1】

$$\text{阻害率(\%)} = 100 - \left[\frac{(C) - (A)}{(B) - (A)} \right] \times 100$$

【0066】結果を下記表2に示す。

【0067】

【表2】

表2

被験物質	濃度 (ug/ml)	阻害率 (%)
ヨモギ	100	76.5
カミツレ	100	41.2
レッドクローバー	100	66.9
ワイルドバンジー	100	71.1
ホウセンカ	100	43.5
シソ	100	41.0
アロエ	100	39.2
カンパウ	100	68.8
クちなシ	100	39.7
クマザサ	100	38.8
クララ	100	40.5
クワ	100	41.0
シラカバ	100	42.5
スギナ	100	63.5
セイヨウノコギリソウ	100	50.5
カワラヨモギ	100	70.5
ニンジン	100	39.8
ハマメリス	100	37.1
バラ	100	38.2
ヘチマ	100	43.5
ミント	100	38.7
モモ	100	30.2
レイシ	100	56.4
スギ	100	60.4

【0068】

【表3】

15
表 2 (続き)

被験物質	濃度 (ug/ml)	阻害率 (%)
ローズマリー	100	50.2
アズ	100	48.5
エチナシ	100	44.3
ゴボウ	100	50.5
ヒバマタ	100	46.6
サルビア	100	41.2
ホップ	100	43.5
カキ	100	39.7
トウキンセンカ	100	38.2
レンゲ	100	36.5
ユーカリ	100	33.7
メリッサ	100	32.8
ヤグルマキク	100	38.2
タイム	100	38.5
ウコン	100	41.2
ルイボス	100	38.8
オウゴン	100	42.2
シャクヤク	100	40.8
ショウキョウ	100	43.7
トウキ	100	34.5
ホウキギ	100	38.9
ボタン	100	33.4
ハコベ	100	67.3
マリーゴールド	100	70.5

処方例 1 : 軟膏

成分	配合量 (%)
ヨモギエキス	2.5
プロピレングリコール#400	15.0
マクロゴール軟膏	82.5

製造例 1 で得たヨモギエキスをプロピレングリコール#400に均一に分散させた後、マクロゴール軟膏を加え、混※
【0072】 ※合して軟膏を得た。

処方例 2 : 化粧水

成分	配合量 (%)
レッドクローバーエキス	1.0
ワイルドパンジーエキス	1.0
グリセリン	6.0
エタノール	9.0
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0.8
メチルパラベン	0.05
クエン酸	0.05
クエン酸ナトリウム	0.07
香料	0.1
精製水	残部

精製水にグリセリン、クエン酸、クエン酸ナトリウム、
レッドクローバー水抽出エキスおよびワイルドパンジー
30%エタノール抽出エキスを溶解して水溶液を調製し

(9)

特開2001-64192

16

* 【0069】 表2に記載された各被験物質は、いずれも
MMP-9阻害作用を有していた。

【0070】 下記の処方に従って、医薬組成物、化粧品
組成物及び食品組成物を調製した。

【0071】

10

20

*

50

た。ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(60.E.O.)、メチ
ルパラベン及び香料を別々にエタノールに溶解し、前記
の水溶液に加えて可溶化し、濾過して化粧水を得た。

【0073】

処方例3：クリーム

成分	配合量 (%)
成分 (A)	
ポリグリセリン脂肪酸エステル	4.0
セタノール	2.0
ステアリン酸	1.0
ミリスチン酸イソプロピル	5.0
オリーブ油	2.0
スクワラン	9.0
自己乳化型モノステアリン酸グリセリル	3.0
パラベン	0.3
成分 (B)	
マリーゴールドエキス	0.5
カワラヨモギエキス	0.5
グリセリン	5.0
トリメチルグリシン	1.0
精製水	60.0
成分 (C)	
水酸化カリウム水溶液	3.0
精製水	残部

成分 (A) を加熱溶解し、80℃とした。成分 (B) を加熱溶解して80℃に保ち、これに前記成分 (A) を攪拌しながら加えて、充分混合した。さらに成分 (C) を*

* 加え、攪拌しながら冷却を行い、香料 (0.2%) を加え、混合してクリームを得た。

【0074】

処方例4：顆粒

成分	配合量 (%)
ヨモギエキス	6.5
乳糖	1.3
コーンスターチ	1.2
カルボキシメチルセルロースカルシウム	5.5
メチルセルロース	4.5

上記処方に従い、製造例1で得たヨモギエキス、乳糖、コーンスターチ及びカルボキシメチルセルロースカルシウムを充分混合し、メチルセルロース水溶液を用いて常法に従って混合物を顆粒化した。

【0075】処方例5：カプセル剤

成分	配合量 (%)
ワイルドバンジーエキス	2.8
結晶セルロース	4.5
コーンスターチ	2.2
タルク	3
ステアリン酸マグネシウム	2

上記配合に従い、各成分を均一な混合物となるように混合した後、経口投与用ゼラチンカプセルに充填して、目的のカプセル剤を得た。

【0076】

処方例6：チュアブル錠	配合量 (%)
ヨモギエキス	5.0
キシリトール	3.0

アスパルテーム	9.4
ステアリン酸マグネシウム	10.5
香料	0.1

上記配合に従い、各成分を均一な混合物となるように混合した後、プレスして目的のチュアブル錠を得た。

【0077】実施例3及び4上記薬理試験例によりMMP-9の活性の阻害効果が確認された抽出物を含有するランゲルハンス細胞の抗原提示抑制剤を用いて、アレルギー性接触皮膚炎（実施例3）及びアトピー性皮膚炎（実施例4）に対する効果を確認した。

【0078】上記処方例1の軟膏又は処方例3のクリームを、アレルギー性接触皮膚炎及びアトピー性皮膚炎患者各10名に1週間適用させ、紅斑、カユミ及び湿疹の状態を観察し、1週間後に各症状の変化により総合判定を行った。結果を下記表3及び表4に示す。

【0079】

【表4】

表3 (アレルギー性接触皮膚炎)

	著しく改善	かなり改善	改善	不変	悪化
処方例1の軟膏	2名	3名	1名	4名	0名
処方例3のクリーム	1名	4名	2名	4名	0名

【0080】

* * 【表5】

表4 (アトピー性皮膚炎)

	著しく改善	かなり改善	改善	不変	悪化
処方例1の軟膏	1名	2名	5名	2名	0名
処方例3のクリーム	1名	3名	4名	2名	0名

【0081】表3及び表4に示した総合判定結果によれば、処方例1の軟膏及び処方例3のクリームは、それぞれ、ランゲルハンス細胞の抗原提示を抑制する作用を発揮することにより、アレルギー性接触皮膚炎及びアトピー性皮膚炎のいずれに対しても優れた効果を示すことが確認された。

【0082】

【発明の効果】本発明によれば、MMP-9阻害剤が、ランゲルハンス細胞のリンパ節への遊走及びT細胞への抗原提示を抑制する作用を有していることが明らかとなった。従って、ランゲルハンス細胞のリンパ節への遊走抑制作用により、アレルギー性疾患（例えば、アレルギー性接触皮膚炎やアトピー性皮膚炎等のIV型アレルギー性疾患、或いは花粉症、蕁麻疹等のI型アレルギー性疾患）の予防効果が発揮されるので、本発明の遊走抑制剤を有効成分とする医薬及び食品は、アレルギー性疾患（例えば、アレルギー性接触皮膚炎やアトピー性皮膚炎等のIV型アレルギー性疾患、或いは花粉症、蕁麻疹等のI型アレルギー性疾患）を予防するために用いることができる。或いは、ランゲルハンス細胞のT細胞への抗原※

※提示抑制作用により、Tリンパ球の関与するアレルギー（例えば、アレルギー性接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎等のIV型アレルギー性疾患）の予防又は治療効果が発揮されるので、本発明の抗原提示抑制剤を有効成分とする医薬及び食品は、アレルギー性疾患（例えば、アレルギー性接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎等のIV型アレルギー性疾患）を予防又は治療するために用いることができる。

【0083】同様に、本発明のランゲルハンス細胞の遊走抑制剤を有効成分とする化粧品によれば、アレルギー（例えば、蕁麻疹等のI型アレルギー性疾患、アレルギー性接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎等のIV型アレルギー性疾患）の予防や、肌荒れ、特にこれらアレルギーによる肌荒れ予防の効果が得られる。さらに、ランゲルハンス細胞の抗原提示抑制剤を有効成分とする化粧品によれば、アレルギー（例えば、アレルギー性接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎等のIV型アレルギー性疾患）の予防や、肌荒れ、特にこれらアレルギーによる肌荒れ改善作用が得られる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

A61P 43/00

識別記号

111

FI

A61P 43/00

テマコード(参考)

111

Fターム(参考) 4B018 LB01 LB08 LE02 MD48 MD61
MD66 ME07 MF01
4C083 AA111 AA112 AA122 AB032
AB442 AC022 AC072 AC102
AC122 AC132 AC242 AC302
AC352 AC422 AC432 AC482
AC582 AD042 AD092 AD112
AD212 AD242 AD262 AD272
AD412 BB51 CC03 CC04
CC05 DD14 DD15 DD16 DD22
DD23 DD27 DD31 EE12 EE13
4C084 AA02 DC32 MA01 MA52 MA63
NA14 ZA362 ZA672 ZA892
ZB082 ZB132 ZB152 ZB212
ZB262 ZC202
4C088 AA13 AA18 AB03 AB12 AB14
AB19 AB24 AB25 AB26 AB29
AB34 AB38 AB40 AB41 AB51
AB52 AB57 AB58 AB59 AB60
AB76 AB81 AB86 AB99 AC01
AC03 AC04 AC05 AC06 AC11
AC13 BA08 BA09 BA10 MA52
MA63 NA14 ZA36 ZA67 ZA89
ZB08 ZB13 ZB15 ZB21 ZB26
ZC20